

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-000753

(43)Date of publication of application : 05.01.1990

---

(51)Int.Cl.	C07C243/28
	A61K 31/165
	A61K 31/17
	A61K 31/33
	A61K 31/44
	C07C241/00
	C07C243/30
	C07C243/34
	C07C243/36
	C07C243/38
	C07C281/06
	C07D213/86
	C07D213/87
	C07D521/00

---

(21)Application number : 63-323263

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 23.12.1988

(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI  
TODA MASAOKI  
MIYAMOTO TSUMORU

---

(30)Priority

Priority number : 62325436    Priority date : 24.12.1987    Priority country : JP

---

(54) CARBAZOYL DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING THE SAME DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

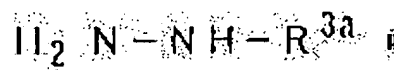
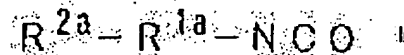
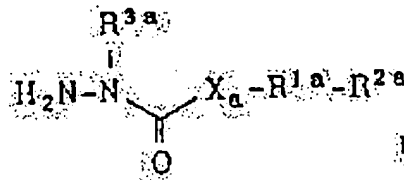
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (R<sup>1a</sup> is single bond, 1-6C alkylene or 2-6C alkenylene; R<sup>2a</sup> is halogen, OH, nitro, amino, 1-4C alkyl, carbon ring or heterocyclic group; R<sup>1a</sup> and R<sup>2a</sup> may together form 1-12C alkyl, etc; R<sup>3a</sup> is H, 1-6C alkyl, phenyl, benzyl, etc; X<sub>a</sub> is single bond or imino; etc.) or its acid addition salt.

EXAMPLE: 4-(4-Nitrophenyl)semicarbazide hydrochloride.

USE: A Maillard reaction inhibitor. It is useful as a remedy and preventive for various complications of diabetes, e.g., coronary cardiopathy, peripheral circulation disorder, cerebrovascular disorder, diabetic neurosis, arteriosclerosis, cataract and retinopathy.

PREPARATION: The objective compound of formula I can be produced by reacting an isocyanate compound of formula II with a compound of formula III in a solvent such as diethyl ether at 0-40° C.




---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-753

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)1月5日

C 07 C 243/28  
A 61 K 31/165  
31/17AED  
ADP

8318-4H

※

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全18頁)

⑭ 発明の名称 カルバゾイル誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

⑮ 特 願 昭63-323263

⑯ 出 願 昭63(1988)12月23日

優先権主張 ⑰ 昭62(1987)12月24日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭62-325436

⑳ 発 明 者 大 内 田 修 一 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉑ 発 明 者 戸 田 正 明 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉒ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地

㉓ 代 理 人 弁理士 大家 邦久

最終頁に続く

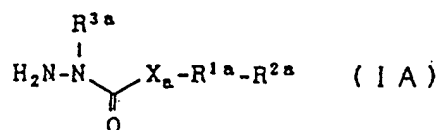
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

カルバゾイル誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1) 一般式



(式中、 $\text{R}^{1a}$ は単結合、炭素数1~6個のアルキレン基または炭素数2~6個のアルケニレン基を表わし、

$\text{R}^{2a}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、3-アミノウレイド基、フェノキシ基または炭素数2~5個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換である炭

素環または複素環を表わすか、または

$\text{R}^{1a}$ と $\text{R}^{2a}$ が一緒になって炭素数1~12個のアルキル基または3-アミノウレイド基で置換された炭素数1~12個のアルキル基を表わし、

$\text{R}^{3a}$ は(1) 水素原子、

(2) 炭素数1~6個のアルキル基または

(3) ハロゲン原子、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、

$\text{X}_a$ は単結合またはイミノ基を表わす。

ただし、 $-\text{X}_a-\text{R}^{1a}-\text{R}^{2a}$ で示される基が、メチル基、フェニル基、4-アミノフェニル基、アニリノ基、2-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、ベンジル基、3-ブロムフェニル基、4-ブロムフェニル基、2-チエニル基、4-ピリジル基および4-ヒドロキシフェニル基を表わし、かつ $\text{R}^{3a}$ が水素原子を表わす化合物を除く。

で示される新規な化合物、またはそれらの酸付加塩。

2)  $X^a$  が単結合である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3)  $X^a$  がイミノ基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4)  $R^{1a}$  が単結合、メチレン、エチレン、トリメチレン、ビニレンまたは1-ペンテニレン基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5)  $R^{2a}$  がフッ素原子、塩素原子、水酸基、メチル、メトキシ、ニトロ、アミノまたは3-アミノウレイド基で置換されている炭素環または複素環である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6)  $R^{2a}$  が無置換の炭素環または複素環である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7)  $R^{1a}$  と  $R^{2a}$  が一緒になって表わす基がイソプロピル、ブチル、オクチル、ノニルまたは6-(3-アミノウレイド)ヘキシル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8)  $R^{3a}$  が水素原子、メチル、プロピルまたは

4-n-ブチルセミカルバジド、

4-[4-(3-アミノウレイド)フェニル]セミカルバジド、

4-[6-(3-アミノウレイド)ヘキシル]セミカルバジド、

4-(1-ナフチル)セミカルバジド、

4-(3-ニトロフェニル)セミカルバジド、  
n-オクチルセミカルバジド、

4-(4-アミノフェニル)セミカルバジド、

4-(3-フェニルプロピル)セミカルバジド、

2-プロピル-4-フェニルセミカルバジド、

4-[4-(3-アミノウレイド)シクロヘキシル]セミカルバジド、

2-メチル-4-フェニルセミカルバジド、

4-イソプロピルフェニルセミカルバジド、

4-(5-フェニル-4-ペンテニル)セミカルバジド、

3, 4-ジクロロフェニルセミカルバジド  
または

2-ベンジル-4-フェニルセミカルバジド

ベンジル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9) 化合物が

2-アミノベンゾヒドラジド、

3-アミノベンゾヒドラジド、

3-フェニルプロピオノヒドラジド、

2-ビリジンカルボニルヒドラジン、

ニコチノイルヒドラジン、

シクロペンタンカルボニルヒドラジン、

デカノイルヒドラジンまたは

スチリルヒドラジド

である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

10) 化合物が

4-(4-ニトロフェニル)セミカルバジド、

4-シクロヘキシルセミカルバジド、

4-(4-フルオロフェニル)セミカルバジド、

4-(4-メトキシフェニル)セミカルバジド、

4-(4-トリル)セミカルバジド、

4-(4-クロロフェニル)セミカルバジド、

4-ベンジルセミカルバジド、

である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

11)

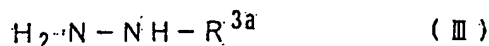
i) 一般式



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と

一般式



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させるか、

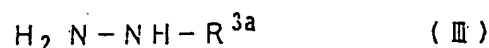
ii) 一般式



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物から誘導したエステル、酸ハライドまたは混合酸無水物と

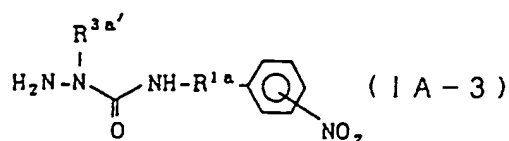
一般式



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させるか、

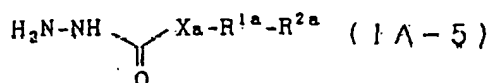
iii) 一般式



(式中、 $\text{R}^{3a'}$  は1) 水素原子、2) 炭素数1～6個のアルキル基または3) ハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基あるいはアルコキシ基または水酸基1個から3個で置換されているかあるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

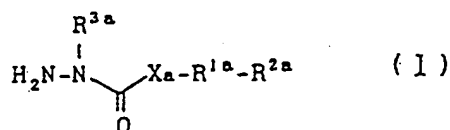
で示される化合物を還元反応に付すか、

iv) 一般式



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアルキル化反応に付すことを特徴とする一般式



(3) ハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、

$\text{Xb}$  は単結合またはイミノ基を表わす。

ただし、 $-\text{Xb}-\text{R}^{1b}-\text{R}^{2b}$ で示される基がフェニル基、4-アミノフェニル基、アニリノ基、および2-チエニル基を表わし、かつ $\text{R}^{3b}$ が水素原子を表わす化合物を除く。)

で示される化合物またはそれらの酸付加塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

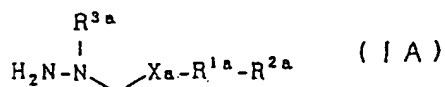
### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は医薬として有用なカルバゾイル誘導体、およびそれらを含有する医薬品に関する。

さらに詳しくは、本発明は、

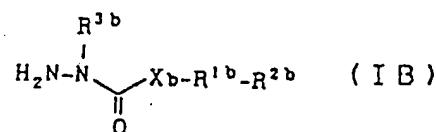
#### 1) 一般式



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物の製造方法。

#### 12) 一般式



(式中、 $\text{R}^{1b}$ は単結合、炭素数1～6個のアルキレン基または炭素数2～6個のアルケニレン基を表わし、 $\text{R}^{2b}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、3-アミノウレイド基、フェノキシ基または炭素数2～5個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換である炭素環または複素環を表わすか、または $\text{R}^{1b}$ と $\text{R}^{2b}$ が一緒になって炭素数1～12個のアルキル基または3-アミノウレイド基で置換された炭素数1～12個のアルキル基を表わし、

$\text{R}^{3b}$ は(1) 水素原子、

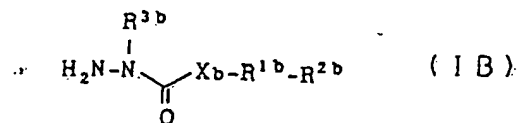
(2) 炭素数1～6個のアルキル基または

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される新規な化合物、

2) それらの製造方法、および

3) 式(IA)で示される化合物を含む、一般式



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

#### [発明の背景]

1912年、メイラード (Maillard) は、アミノ酸と還元糖の混合溶液を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599 (1912)]。そしてこの反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

1968年に至り、ラーバー (Rahbar) はヘモ

いて増加することを報告した [Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。

さらにこのHbA1cの化学構造はβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること [Koenig, R. J., Blobstein, S. H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、及びこの反応は非酵素的 (nonenzymatic) に起こること [Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。

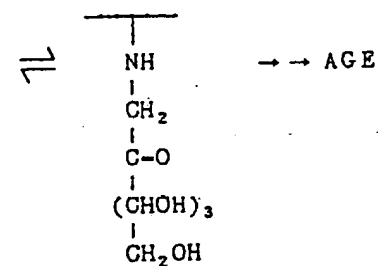
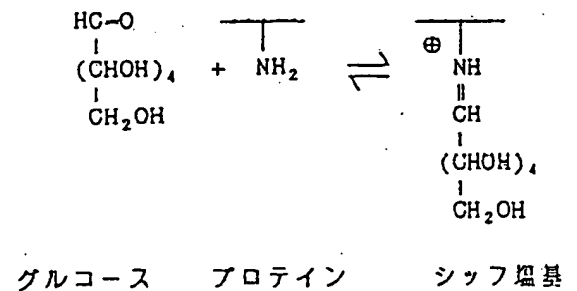
メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行すると架橋重合した化合物 [進行したグリコシル化生成物 (AGEと略記する。)] という。の溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。

AGE生成のメカニズムは種々提唱されている

メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており [Honniere, V. H. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D. C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している [Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間わたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現われること [Honniere, V. H. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)] が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内SH基

が、例えばブラウンリー (Brownlee) らによると以下の通りである (Brownlee, H. et al., Science, 232, 1629 (1986))。



アマドリ転位生成物

に酵素が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病性白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する [Honniere, V. H. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している [Chiou, S. H., Chylack, L. T., Jr., Tung, W. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)]。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎系球体基底膜、皮膚、腱などでグルコースとの結合物の存在が見いだされており [Honniere, V. H., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London], 血管壁の硬化にも関連があると考えられている

[Rosenburg, H., Hodrak, J. B., Hassing, J. H., Al-Turk, W. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun, 91, 498(1979)].

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる[Honniier, V. H. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431(1982)].

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢(老化)に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。

#### [従来の技術]

以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウリーらはアミノグアニジンがインビトロ(in vitro)において、メイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGE (Advanced Glycosylation End products)の生成が抑制されることを示した[Brownlee, H. et al., Science, 232, 1629(1986)]。そしてその作用メカ

ニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基(グアニジノ基に結合した)がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基(グアニジノ基に結合したアミノ基)を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

また、最近、特開昭62-249908号明細書では、コラーゲンの架橋形成を抑制する組成物として、具体的に尿素、グアニジン及びその塩が開示された。

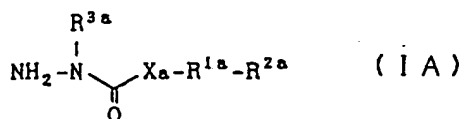
本発明化合物のうち公知のものは、イソニアジド(抗菌作用を有することが知られている。)、アセトヒドラジド、ベンゾイルヒドラジン、4-アミノベンゾイルヒドラジン、2-ニトロベンゾ

イルヒドラジン、4-ニトロベンゾイルヒドラジン、2-クロロベンゾイルヒドラジン、4-クロロベンゾイルヒドラジン、ベンジルヒドラジド、3-ブロムベンゾイルヒドラジン、4-ブロムベンゾイルヒドラジン、2-チオフェンカルボン酸ヒドラジド、4-フェニルセミカルバジドおよびp-ヒドロキシベンゾイルヒドラジンであるが、イソニアジド以外の化合物については薬理的な効果は知られていない。

#### [発明の開示]

本発明は、

##### 1) 一般式



(式中、 $\text{R}^{1a}$ は単結合、炭素数1~6個のアルキレン基または炭素数2~6個のアルケニレン基を表わし、 $\text{R}^{2a}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、

アミノ基、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、3-アミノウレイド基、フェノキシ基または炭素数2~5個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換である炭素環または複素環を表わすか、または $\text{R}^{1a}$ と $\text{R}^{2a}$ が一緒になって炭素数1~12個のアルキル基または3-アミノウレイド基で置換された炭素数1~12個のアルキル基を表わし、

$\text{R}^{3a}$ は(1) 水素原子、

(2) 炭素数1~6個のアルキル基または

(3) ハロゲン原子、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、

$\text{Xa}$ は単結合またはイミノ基を表わす。

ただし  $-\text{Xa}-\text{R}^{1a}-\text{R}^{2a}$ で示される基がメチル基、フェニル基、p-アミノフェニル基、アニリノ基、2-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、

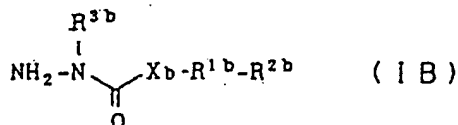


ベンジル基、3-ブロムフェニル基、4-ブロムフェニル基、2-チエニル基、4-ピリジル基およびp-ヒドロキシフェニル基を表わし、かつ $R^{3a}$ が水素原子を表わす化合物を除く。)

で示される新規な化合物、またはそれらの酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

3) (I A) で示される化合物を含む、一般式



(式中、 $R^{1b}$ は単結合、炭素数1~6個のアルキレン基または炭素数2~6個のアルケニレン基を表わし、

$R^{2b}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、3-アミノウレイド基、フェノキシ基または炭素数2~5個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換である炭素環または複素環を表わすか、または

$R^{1b}$ と $R^{2b}$ が一緒になって炭素数1~12個のアルキル基または3-アミノウレイド基で置換された炭素数1~12個のアルキル基を表わし、

$R^{3b}$ は(1) 水素原子、

(2) 炭素数1~6個のアルキル基または

(3) ハロゲン原子、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基1個から3個で置換されているか、あるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、

$Xb$ は単結合またはイミノ基を表わす。

ただし  $-Xb-R^{1b}-R^{2b}$  で示される基がフェニル基、4-アミノフェニル基、アニリノ基および2-チエニル基を表わし、かつ $R^{3b}$ が水素原子を表わす化合物を除く。)

で示される化合物またはそれらの酸付加塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

本明細書における各記号の説明において、アル

キル基およびアルコキシ基ということばは、直鎖または分枝鎖のアルキル基およびアルコキシ基を表わすものとする。

一般式(I A)および(I B)中、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ が表わす炭素数1~6個のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびそれらの異性体基であり、炭素数2~6個のアルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基およびそれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。また $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は単結合も好ましい。特に好ましい $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は、単結合、メチレン、エチレン、トリメチレン、ビニレンおよび1-ベンテニレン基である。

一般式(I A)および(I B)中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ 中の置換基が表わすハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子であり、炭素数1~4個のアルキル基と

これらの異性体基であり、炭素数1~4個のアルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基であり、炭素数1~4個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基であり、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ 中の置換基が表わす炭素数2~5個のアシルアミノ基とは、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、バレルアミド基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。また $R^{2a}$ および $R^{2b}$ 中の置換基は、水酸基、ニトロ基、アミノ基、3-アミノウレイド基およびフェノキシ基も好ましく、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ 中の置換基は、水酸基およびニトロ基も好ましい。特に好ましい $R^{2a}$ および $R^{2b}$ 中の置換基は、フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、アミノ基および3-アミノウレイド基である。また、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ が無置換の炭素環および複素環を表わす場合も好ましい。また、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が無置換のフェニル基およびベンジル基

(IB) 中、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  中の炭素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい、単環、二環、もしくは三環の炭素数15個以下の芳香族環である。これらの環とは、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン環およびこれらの一部または全部が飽和している環であり、ベンゼン、ナフタレン、シクロヘキサン、シクロペンタン環が好ましい。

一般式 (IA) および (IB) 中、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  中の複素環とは、一部または全部が飽和していてもよい単環、二環もしくは三環の炭素および異項原子数15個以下の複素環をいう。これらの環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ビリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インド

リジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、インダゾール、キナゾリン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、カルバゾール、アクリジン、フェナントリジン、キリテン、フェナジン、フェノチアジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環であり、ビリジン環が好ましい。

$R^{1a}$  および  $R^{2a}$  が一緒になって表わす炭素数1~12個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましく、また、これらは3-アミノウレイド基で置換されているものも好ましい。特に好ましくはイソプロピル、ブチル、オクチル、ノニルおよび6-(3-アミノウレイド)ヘキシル基である。

一般式 (IA) および (IB) 中、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が表わす炭素数1~6個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、

ヘキシル基およびこれらの異性体であり、いずれの基も好ましい。 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は水素原子も好ましい。特に好ましい  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は水素原子、メチル、プロピルおよびベンジル基である。 $X^a$  および  $X^b$  は単結合、イミノ基を表わすが、どちらも好ましい。

さらに本明細書において立体配置（不斉炭素、二重結合等）により生ずる立体異性体および炭素鎖の枝分かれ等により生ずる構造異性体は、すべて本発明に含まれる。

一般式 (IA) および (IB) で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のよう

な有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式 (IA) および (IB) で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

#### 〔先行技術との比較〕

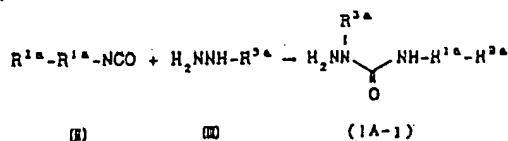
本発明化合物は、カルバゾイル誘導体であるので、先行技術化合物であるアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジン、リジンおよびグアニジンとは構造的に著しく異なっている。著しく構造が異なった化合物でも同じ薬効を有するということは全く予測できないことである。また、本発明化合物のうち公知化合物は、イソニアジドが抗菌作用を有するという以外、薬理的な効果は知られておらず、したがってこれらの公知化合物の薬効からは本発明化合物がメイラード反応阻害活性を有することは全く予測できないことである。さらに、本発明化合物のうちメイラード反応阻害活性を有することが既に公知になっている尿素と構造的に類似しているものは、尿素に比べて著しく強い阻害活性を有することが確認されている。

尿素に置換基を導入することにより活性が強くなるということは、全く予測できないことである。

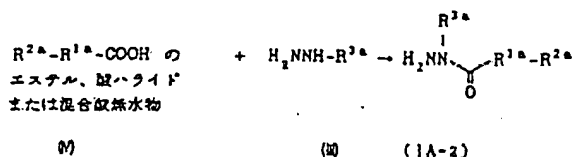
〔本発明化合物の製造方法〕

一般式 (IA) の化合物は、以下のいずれかの経路により製造することができる。

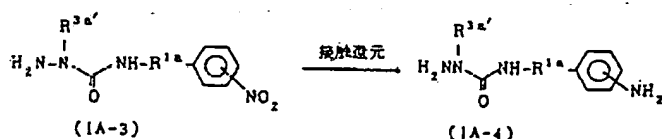
経路 1 :



経路 2 :



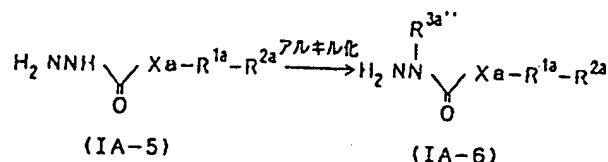
経路 3 :



化合物と、一般式 (Ⅲ) で示される化合物を 0℃ から 40℃ で反応させることにより行なわれる。

経路 2 は ① 不活性有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、一般式 (Ⅳ) で示されるカルボン酸から誘導したエステルと一般式 (Ⅲ) で示される化合物を 0℃ ~ 40℃ で反応させるか、② 不活性有機溶媒 (テトラヒドロフラン等) 中、塩基、例えば三級アミン (トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等) の存在下、もしくは非存在下、一般式 (Ⅳ) で示されるカルボン酸から誘導した酸ハライドと一般式 (Ⅲ) で示される化合物を -5℃ ~ 40℃ で反応させるか、③ 不活性有機溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、一般式 (Ⅳ) で示されるカルボン酸から誘導した混合酸無水物と一般式 (Ⅲ) で示される化合物を 0℃ ~ 40℃ で反応させることにより行なわれる。ここでいうエステルとは、例えばメチルエステル、エチルエステルであり、酸ハライドとは、例えば酸クロライドであり、混合酸無水物とは、例えば

経路 4 :



(式中、 $\text{R}^3\text{a}'$  は 1) 水素原子、2) 炭素数 1 ~ 6 個のアルキル基、または 3) ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル基あるいはアルコキシ基または水酸基 1 個から 3 個で置換されているか、あるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、 $\text{R}^3\text{a}''$  は 1) 炭素数 1 ~ 6 個のアルキル基、または 2) ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基 1 個から 3 個で置換されているか、あるいは無置換であるフェニル基またはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

経路 1 は、不活性有機溶媒 (ジエチルエーテル等) 中、一般式 (Ⅱ) で示されるイソシアネイト

ロロギ酸イソブチルとの酸無水物である。

経路 3 は還元反応であり、公知の反応であるが、例えば、水素雰囲気下、不活性有機溶媒 (メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム、白金黒、ニッケル等) を用いて、0℃ ~ 40℃ の温度で行なわれる。

経路 4 は (IA-5) で示される化合物と一般式  $\text{R}^3\text{a}''-\text{X}$

(式中、X は臭素原子またはヨウ素原子を表わし、 $\text{R}^3\text{a}''$  は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるハロゲン化合物とを、不活性有機溶媒 (DMSO、テトラヒドロフラン等) 中、塩基 (n-ブチルリチウム等) の存在下 0℃ ~ 40℃ の温度で行なわれる。

なお、一般式 (Ⅱ)、(Ⅲ) および (Ⅳ) で示される原料化合物は市販されているか、または公知化合物より公知の方法によって製造することができる。

(IA)の化合物と同様の方法によって製造することができる。

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、あるいは、カラムクロマトグラフィまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

#### [効果]

一般式(IA)および(IB)で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有効である。

$\Delta I_3$  : (本発明化合物+牛血清アルブミン)の蛍光、

$\Delta I_4$  : (本発明化合物+牛血清アルブミン+グルコース)の蛍光、

$\Delta I$  : (牛血清アルブミン+グルコース)の蛍光。

#### (2) 結果

結果を表Iに示す。

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

#### (1) 実験方法

試験管内におけるメイラード反応を抑制する本発明薬剤の効果測定するため、以下の条件で反応を行なった。

100  $\mu$ g/滅ウシ血清アルブミン、200 mM グルコース、6 mM 試験薬剤をpH 7.38 の 0.5 M リン酸塩緩衝液に溶解し、37℃で1週間培養した。

培養後、培養液を同リン酸塩緩衝液にて100倍希釈し、励起波長360 nm、蛍光波長450 nmで蛍光測定した。

阻害率(%)は以下の式により算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = \frac{\Delta I - (\Delta I_4 - (\Delta I_1 + \Delta I_2 + \Delta I_3))}{\Delta I}$$

$\Delta I_1$  : 本発明化合物の蛍光、

$\Delta I_2$  : (本発明化合物+グルコース)の蛍光、

表 I


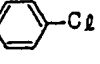

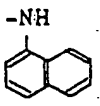

	実施例 番 号	$-Xa-R^{1a}-R^{2a}$ または $-Xb-R^{1b}-R^{2b}$	$R^{3a}$ または $R^{3b}$	塩	名 称	阻害率 (6mM)
本 発 明 化 合 物	1(a)	$-NH-$ 	H	-	4-シクロヘキシル セミカルバジド	100
	1(e)	$-NH-$ 	H	塩酸塩	4-(4-クロロフェニル) セミカルバジド ハイドロクロライド	65
	1(f)	$-NH-CH_2-$ 	H	塩酸塩	4-ベンジルセミカルバジド ハイドロクロライド	90
	1(i)	$-NH(CH_2)_6NHOONHNH_2$	H	塩酸塩	4-(6-(3-アミノウレ イド)ヘキシル)セミカルバ ジド ジハイドロクロライド	100
	1(j)	$-NH$ 	H	塩酸塩	4-(1-ナフチル)セミカ ルバジド ハイドロクロライド	100
	1(l)	$-NH(CH_2)_7CH_3$	H	塩酸塩	ノ-オクチルセミカルバジド ハイドロクロライド	100
	1(g)	$-NH-$ 	$CH_3$	塩酸塩	2-メチル-4-フェニルセ ミカルバジド ハイドロクロライド	74

表 I (続き)




	実施例 番 号	$-Xa-R^{1a}-R^{2a}$ または $-Xb-R^{1b}-R^{2b}$	$-R^{3a}$ または $-R^{3b}$	塩	名 称	阻害率 (6mM)
本 発 明 化 合 物	2(a)		H	塩酸塩	2-アミノベンゾヒドラジド	100
	2(f)	$-(CH_2)_2-$ 	H	-	3-フェニルプロピオノヒド ラジド	100
	2(i)		H	-	シクロペンタンカルボニル ヒドラジン	37
	-	$-CH_3$	H	-	アセトヒドラジド	35
比較化合物		$\begin{array}{c} O \\    \\ H_2N-C-NH_2 \end{array}$		-	尿素	28

表1から、すべての本発明化合物及びその酸付加塩はメイラード反応阻害作用を有し、かつ尿素に構造が類似するものについては尿素よりも著しくよい活性を有することが理解される。

#### 〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにおけるメイラード反応に起因する疾患の治療および／または予防に有用であることが確認された。

#### 〔投与量〕

一般式(IA)および(IB)で示される本発明化合物およびその酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1回につき1mg～1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回につき0.1mg～100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与(好ましくは静脈内投与)される。もちろ

な吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号及び同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、

ん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グルコン酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのよう

乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

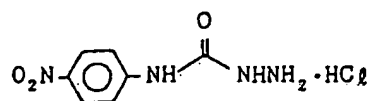
#### 〔実施例〕

本発明化合物およびその製造方法を以下の実施例により詳述するが、もちろんこれにより本発明が限定されるものではない。

TLCによる分離の箇所に記載されているカップ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、IRはKBr錠剤法で測定している。

#### 実施例1

4-(4-ニトロフェニル)セミカルバジド ハイドロクロライド



80% 含水ヒドラジン (6.10 g) をエーテル (50 ml) に懸濁した。この懸濁液を 8~12℃ に保ちながら、4-ニトロフェニルイソシアネイト (2.00 g) のエーテル (400 ml) 溶液を懸濁液に加え、混合液を室温に戻して 30 分間攪拌した。エーテルをデカンテーションで除き、水を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取した。これを熱



で示される化合物を原料として、実施例1と同様にして次表IIに示される本発明化合物を得た。

ただし、実施例番号 1(a)、1(r) および 1(u) で示される化合物は塩酸塩とはしなかった。

エタノールに加えて不溶物をろ取して除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルで再結晶し、精製した。この結晶を酢酸エチルに溶かし、4 N 塩酸-酢酸エチル混合液 (4 ml) を滴下し、析出してきた白色沈澱をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮し、乾燥し、次の物性値を有する標題化合物 (224 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン: メタノール = 8:1);

IR : ν 2710, 1700, 1620, 1560, 1490, 1410, 1350, 1330, 1305, 1250, 1220, 1180, 1110, 850, 750, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 1(a) ~ 1(u)

一般式



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式

表 II

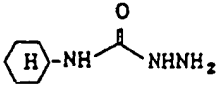
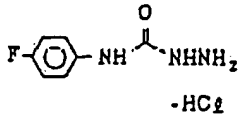
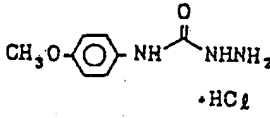
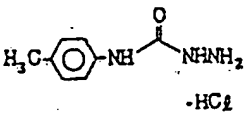
実施例番号	構造式	名 称	TLC	IR (cm <sup>-1</sup> )
1 (a)		4-シクロヘキシル セミカルバジド	Rf 0.29 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 3390, 3350, 3290, 2925, 2850, 1620, 1560, 1440, 1310, 1280, 1250, 1150, 1050, 885, 740, 655
1 (b)		4-(4-フルオロ フェニル) セミカル バジド ハイドロクロ ライド	Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 2670, 1685, 1620, 1565, 1510, 1410, 1310, 1235, 835
1 (c)		4-(4-メトキシ フェニル) セミカル バジド ハイドロク ロライド	Rf 0.28 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 3270, 1680, 1605, 1560, 1505, 1410, 1300, 1250, 1175, 1105, 1030, 830, 565, 520
1 (d)		4-(4-トリル) セミカルバジド ハイ ドロクロライド	Rf 0.28 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 3280, 2960, 2670, 1685, 1615, 1555, 1510, 1470, 1410, 1320, 1300, 1250, 820, 795, 765, 645, 620, 505

表 II (続き)

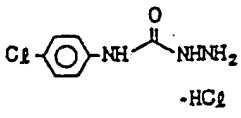
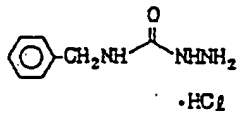
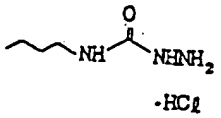
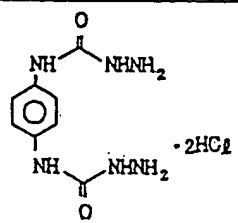
実施例番号	構造式	名 称	TLC	IR (cm <sup>-1</sup> )
1 (e)		4-(4-クロロフ ェニル) セミカルバ ジド ハイドロクロ ライド	Rf 0.27 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 2660, 1690, 1610, 1550, 1480, 1405, 1310, 1290, 1245, 1095, 1015, 985, 830, 790, 750, 690, 640, 620, 510
1 (f)		4-ベンジルセミカ ルバジド ハイドロク ロライド	Rf 0.25 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 2960, 2675, 1680, 1560, 1480, 1265, 780, 760, 695
1 (g)		4-n-ブチルセミ カルバジド ハイ ドロクロライド	Rf 0.27 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 3310, 2950, 2675, 1690, 1565, 1495, 1285, 650
1 (h)		4-[4-(3-ア ミノフェニル) フェ ニル] セミカルバジ ド ジハイドロクロ ライド	Rf 0.25 (アセトニトリル: メタノール -3:1)	ν 3290, 3200, 2980, 2670, 1685, 1585, 1510, 1480, 1415, 1313, 1240, 980, 840, 820, 780, 620, 520



表 II (続き)

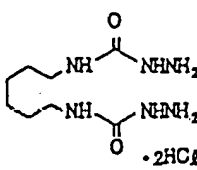
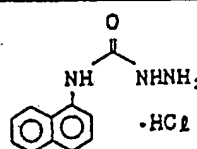
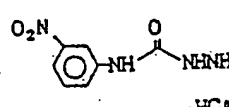
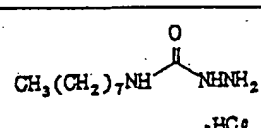
実施例番号	構造式	名 称	TLC	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )
1 (i)	 •2HCl	4-〔6-〔3-アミノ ウレイド〕ヘキシル〕 セミカルバジド ジハイ ドロクロライド	Rf 0.31 (アセトニトリル: メタノール -3:2)	$\nu$ 3290, 2930, 2660, 1680, 1560, 1485, 1270
1 (j)	 •HCl	4-〔1-ナフチル〕 セミカルバジド ハ イドロクロライド	Rf 0.38 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	$\nu$ 2670, 1690, 1600, 1555, 1400, 1340, 1260, 790, 770
1 (k)	 •HCl	4-〔3-ニトロフェ ニル〕セミカルバジド ハイドロクロライド	Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	$\nu$ 2990, 2680, 1690, 1610, 1560, 1525, 1480, 1345, 1325, 1305, 1255, 1165, 1110, 1085, 995, 895, 835, 810, 740, 625
1 (l)	 •HCl	n-オクチルセミカル バジド ハイドロクロ ライド	Rf 0.39 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	$\nu$ 3300, 2930, 2870, 2680, 1690, 1575, 1495, 1280, 1220, 1185, 795, 655

表 II (続き)

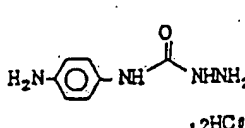
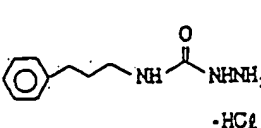
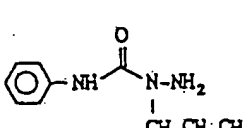
実施例番号	構造式	名 称	TLC	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )
1 (m)	 •2HCl	4-〔4-アミノフェ ニル〕セミカルバジド ジ ハイドロクロライド	Rf 0.15 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	$\nu$ 3480~3420, 3270, 3050~2880, 1710, 1620, 1570, 1500, 1320, 1250, 1100, 830, 510
1 (n)	 •HCl	4-〔3-フェニルプロ ピル〕セミカルバジド ハイドロクロライド	Rf 0.37 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	$\nu$ 3300, 3200, 3000, 2860, 2675, 1685, 1570, 1495, 1450, 1288, 740, 695, 643
1 (o)	 •HCl	2-フェニル-4-フェ ニルセミカルバジド ハイドロクロライド	Rf 0.34 (酢酸エチル: ヘキサン -3:2)	$\nu$ 2970~2890, 1680~1645, 1590, 1520, 1445, 1377, 1312, 1245, 1155, 1020, 900, 755, 690

表 II (続き)

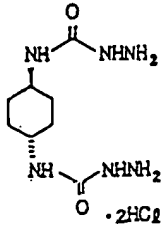
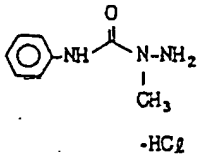
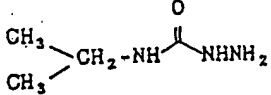
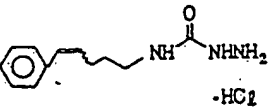
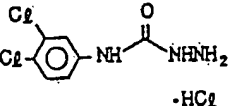
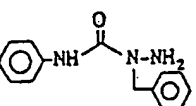
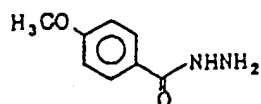
実施例番号	構造式	名 称	TLC	IR (cm <sup>-1</sup> )
1 (p)		trans-4-[4-(3-アミノクレイド) シクロヘキシル] セミカルバジド ジハイドロクロライド	Rf 0.27 (アセトニトル: メタノール -3:2)	ν 3300, 3000, 2825, 2660, 1675, 1595, 1550, 1505, 1490, 1325, 1310, 1273, 1237, 1210, 1170, 1080, 968, 900, 800, 763, 658, 530
1 (q)		2-メチル-4-フェニルセミカルバジド ハイドロクロライド	Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール -12:1)	ν 3270, 2880, 2750, 2675, 1680, 1600, 1540, 1440, 1355, 1315, 1300, 1240, 1190, 1025, 765, 700
1 (r)		4-イソプロピルフェニルセミカルバジド	Rf 0.31 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 3320, 3240, 2880, 1660, 1540, 1460, 1440, 1380, 1360, 1330, 1280, 1180, 1125, 875, 790, 680, 590

表 II (続き)

実施例番号	構造式	名 称	TLC	IR (cm <sup>-1</sup> )
1 (s)		4-(5-フェニル-4-ペンテニル) セミカルバジド ハイドロクロライド	Rf 0.38 (塩化メチレン: メタノール -8:1)	ν 3300, 3190, 3020, 2870, 2660, 1685, 1560, 1490, 1440, 1280, 1215, 1180, 965, 770, 690, 645
1 (t)		3,4-ジクロロフェニルセミカルバジド ハイドロクロライド	Rf 0.31 (塩化メチレン: メタノール -9:1)	ν 3175, 3000~2900, 1680, 1600, 1540, 1470, 1380, 1300, 1243, 810
1 (u)		2-ベンジル-4-フェニルセミカルバジド	Rf 0.42 (酢酸エチル: ヘキサン -1:2)	ν 3375, 3330, 3300, 3200, 1640, 1590, 1515, 1440, 1355, 1305, 1200, 1100, 1075, 995, 975, 955, 870, 750, 730, 695, 640

## 実施例 2

## 4-メトキシベンゾヒドラジド



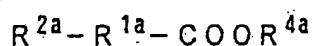
D-メトキシ安息香酸メチル 1.1g (6.6mmol) をエタノール (10 ml) に溶かし、この溶液に 80% 飽水ヒドラジン (4 ml) を加えた。反応混合物を5時間遠流した後、室温まで冷却し、減圧濃縮した。残留物を冷水で3回洗浄したのち乾燥し、エタノールで再結晶して次の物性値を有する標題化合物 (25.4 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム: メタノール = 9:1) ;

IR : ν 3300, 1590, 1470, 1310, 1240, 1160, 1020, 910, 830, 750, 590 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 2(a) ~ 2(k)

一般式



(式中、R<sup>4a</sup>はメチルまたはエチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を原料として実施例 2 と同様にして次表Ⅲに示される本発明化合物を得た。

ただし、実施例番号 2(a) は実施例 1 と同様の方法で塩酸塩とした。

表 Ⅲ

実施例番号	構 造 式	名 称	TLC	IR
2(a)		2-アミノベンゾヒドラジド ジヘイドロクロライド	R <sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム: メタノール = 10:1)	ν3500~2400, 3475, 3320, 1615, 1570, 1495, 1260, 950 cm <sup>-1</sup>
2(b)		3-アミノベンゾヒドラジド	R <sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム: メタノール = 10:1)	ν3500~2200, 1600, 1620~1570, 1510, 1480, 1330 cm <sup>-1</sup>
2(c)		4-ニトロベンゾヒドラジド	R <sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム: メタノール = 9:1)	ν3230, 1585, 1500, 1330, 1090, 930, 850, 700, 670, 630 cm <sup>-1</sup>
2(d)		4-クロロベンゾヒドラジド	R <sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム: メタノール = 9:1)	ν3200, 3000, 1600, 1540, 1340, 1090, 980, 870, 830, 720, 660 cm <sup>-1</sup>

表 II (続き)

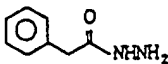
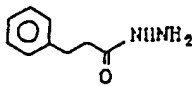
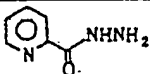
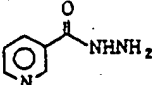
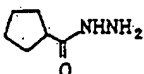
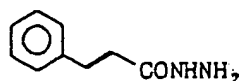
実施例番号	構 造 式	名 称	TLC	IR
2(e)		ベンジルヒドラジド	Rf 0.40 (クロロホルム・ メタノール = 9 : 1)	$\nu$ 3280, 1630, 1510, 1405, 1345, 1250, 990, 690 $\text{cm}^{-1}$
2(f)		3-フェニルプロピオニヒド ラジド	Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)	$\nu$ 3300, 3160, 1600, 1510, 990, 740, 690, 580, 490 $\text{cm}^{-1}$
2(g)		2-ピリジンカルボニルヒド ラジン	Rf 0.39 (クロロホルム ; メタノール = 10 : 1)	$\nu$ 3400~2850, 3300, 3210, 1670, 1640, 1505, 970 $\text{cm}^{-1}$
2(h)		ニコチノイルヒドラジン	Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)	$\nu$ 3400~2600, 3200, 3000, 1660, 1530, 1335, 950 $\text{cm}^{-1}$

表 III (続き)

実施例番号	構 造 式	名 称	TLC	IR
2(i)		シクロペンタンカルボヒドラジ ド	Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1)	$\nu$ 3270, 1610, 1515, 1250, 1000, 640 $\text{cm}^{-1}$
2(j)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$	デカノイルヒドラジン	Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1)	$\nu$ 3270, 1615, 1510, 1450, 1370, 1000, 680, 610 $\text{cm}^{-1}$

## 実施例3

スチリルヒドラジド



アルゴン雰囲気下、0℃でシンナモイルクロライド (2g) をTHF (60ml) に溶かし、その溶液に8.0% 飽水ヒドラジンを滴下した。その混合液を3時間攪拌した後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-ベンゼン混合液で再結晶し、次の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム: メタノール = 3:1) ;

IR : ν 3350 ~ 2800, 3180, 3005,  
1640, 1600, 1330, 1185 cm<sup>-1</sup>。

## 製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

- ・ 4-ベンジルセミカルバジド ハイドロクロライド ..... 5g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) ..... 0.2g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ..... 0.1g
- ・ 微結晶セルロース ..... 4.7g

特許出願人 小野薬品工業株式会社  
代理人 弁理士 大 家 邦 久

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/33	ABL	
31/44		
C 07 C 241/00		
243/30		8318-4H
243/34		8318-4H
243/36		8318-4H
243/38		8318-4H
281/06		6761-4H
C 07 D 213/86		8314-4C
213/87		8314-4C
521/00		

⑦発 明 者 宮 本 積 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社  
社水無瀬研究所内